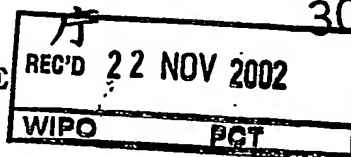


日 本 国 特 許  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JPC2/10186

10 / 509016

30.09.02



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

24 SEP 2004

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月26日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-084677

[ST.10/C]:

[JP2002-084677]

出 願 人

Applicant(s):

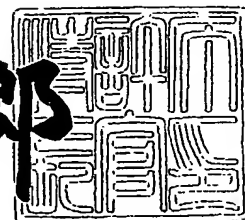
萬有製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2002年11月 5日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2002-3087425

Best Available Copy

【書類名】 特許願

【整理番号】 0204

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 A61K 31/475

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 荒川 浩治

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 萬有製薬株式会社

【氏名】 門田 芳明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 陽子

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 小寺 努

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 (03)5641-6570

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

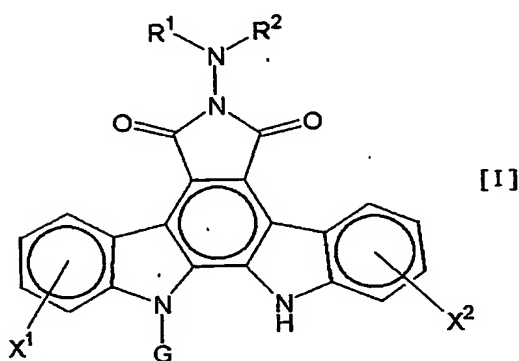
【発明の名称】 抗腫瘍性インドロピロロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との併用

【特許請求の範囲】

【請求項1】 がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I：

【化1】



【式中、

$R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、若しくは複素環基(ここで、該低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、該アリール基、該アラルキル基、及び該複素環基は、カルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし5個有していてもよい)、

又は、式： $-Y-R^3$ の基(ここで、Yは、カルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、そして、 $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基、又は複素環基(ここで、該低級アルキル基、該シクロアルキル基、該シクロアルキル低級アルキル基、該アリール基、該アラルキル基及び該複素環基は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバ

モイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよく、そして、該アミノ基及び該カルバモイル基は、さらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよい}、

又は、式： $-(CH_2)_m-R^4$ の基（ここで、 $R^4$ は、ピリジル基、フリル基又はチエニル基（ここで、該ピリジル基、該フリル基、及び該チエニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選択される置換基を1個若しくは2個有していてもよい）であり、 $m$ は1～3の整数を表す）であるか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、一緒になって、低級アルキリデン基（ここで、該低級アルキリデン基は、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよい）を示すか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環基（ここで、該複素環基は、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基を、その環上に有していてもよい）を形成し；

$G$ は、五炭糖基又は六炭糖基を示し；そして、

$X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は低級アルキル基を示す]で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤

からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤（ここで、

抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェン マスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、又はニムスチンであり、

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S-1、ゲムシタビン、又はフルダラビンであり、

抗がん性抗生物質は、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクリルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスチマラマー、又はイダルビシンであり、

植物由来抗がん剤は、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサン、パクリタキセル、又はビノレルビンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキザリプラチンであり、

抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、イレッサ又はSU5416であり、

モノクローナル抗体は、IMC-C225又はRhuma b VEGFであり、

インターフェロンは、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\gamma-1a$ 、又はインターフェロン $\gamma-n1$ であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、又はウベニメクスであり、そして、

その他抗がん剤は、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバ

ジン、ダカルバジン、ネダプラチン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、又はトレチノインである。）：

からなる組み合わせ製剤。

【請求項2】 がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、請求項1記載の一般式Iで表される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

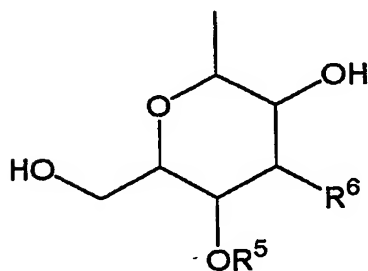
\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

5-フルオロウラシル； S-1； ゲムシタピン； ドキソルビシン、エトポシド； ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及びRhuMa b.VEGFからなる群からなる塩がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤（ここで、当該製剤が、5-フルオロウラシルを含むときは、さらにロイコボリンを含んでもよく、又は、別個のロイコボリン製剤と組み合わせられてもよい。）：

からなる組み合わせ製剤。

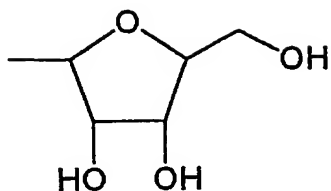
【請求項3】 Gが、式：

【化2】



又は

【化3】



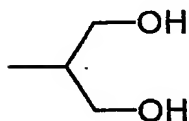
の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、そして、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である、請求項2記載の製剤。

【請求項4】  $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の1位又は2位及び10位又は11位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基である、請求項3記載の製剤。

【請求項5】 Gが、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の2位及び10位に結合したヒドロキシ基である、請求項4記載の製剤。

【請求項6】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、次式：

【化4】



の基である、請求項5記載の製剤。

【請求項7】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す）である、請求項5記載の製剤。

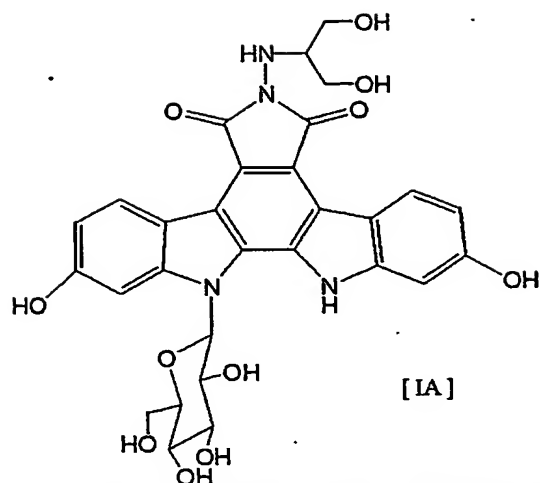
【請求項8】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、ピリジン-4-イル基を示す）である、請求項5記載の製剤。

【請求項9】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項5記載の製剤。

【請求項10】 請求項1記載の式Iで示される化合物が、式IA：



## 【化 5】



で示される化合物である、請求項 1 又は 2 記載の製剤。

【請求項 1 1】 請求項 1 記載の 2 つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤である、請求項 1 0 記載の製剤。

【請求項 1 2】 請求項 1 記載の 2 つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、注射剤又は点滴剤である、請求項 1 1 記載の製剤。

【請求項 1 3】 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤 1 個以上を、さらに組み合わせた、請求項 1 2 記載の製剤。

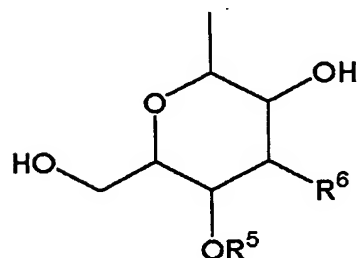
【請求項 1 4】 治療上有効量の請求項 1 記載の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し

得る塩と組み合わせて、投与することを特徴とするがん治療方法。

【請求項15】 治療上有効量の請求項1記載の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、5-フルオロウラシル； S-1；ゲムシタピン；ドキシソルピシン、エトポシド；ドセタキセル、パクリタキセル；シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン；イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン；イレッサ、SU5416；IMC-C225、及びRh uMa b VEGFからなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与することを特徴とするがん治療方法（ここで、請求項1記載の式Iで示される化合物に、5-フルオロウラシルが組み合わされるときは、ロイコボリンがさらに組み合わされて使用されてもよい。）。

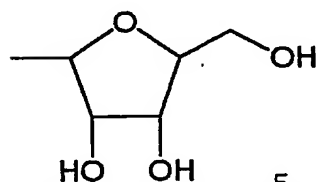
【請求項16】  $G$ が、式：

【化6】



又は

【化7】



の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である、請求項15記載の方法。

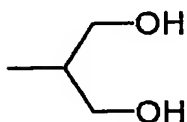
【請求項17】  $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の1位又は2位及び10位又は11位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基である、請求項1

6 記載の方法。

【請求項 18】 G が、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$  及び  $X^2$  が、それぞれインドピロロカルバゾール環の 2 位及び 10 位に結合したヒドロキシ基である、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】  $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、次式：

【化 8】



の基である、請求項 18 記載の方法。

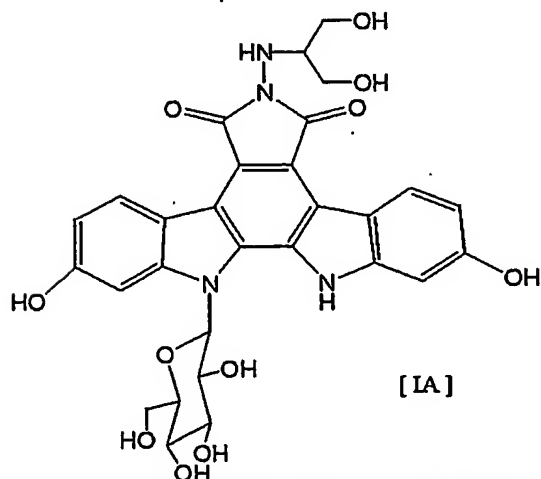
【請求項 20】  $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$  は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す）である、請求項 18 記載の方法。

【請求項 21】  $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$  は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項 18 記載の方法。

【請求項 22】  $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$  は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項 18 記載の方法。

【請求項 23】 請求項 1 記載の式 I で示される化合物が、式 IA：

【化 9】



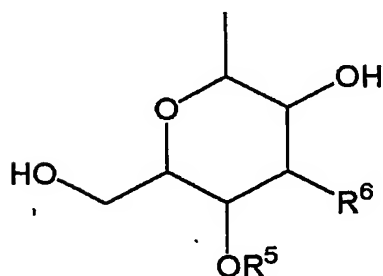
で示される化合物である、請求項 14 又は 15 記載の方法。

【請求項 24】 がん治療用製剤を調製するための、請求項 1 記載の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び  $X^2$  は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

【請求項 25】 がん治療用製剤を調製するための、請求項 1 記載の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び  $X^2$  は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに 5-フルオロウラシル； S-1； ゲムシタピン； ドキソルピシン、エトボシド； ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及び Rh uMa b VEGF からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

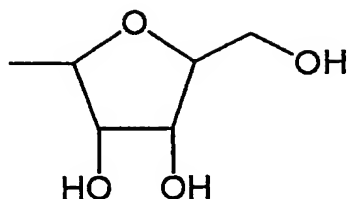
【請求項 26】  $G$  が、式：

【化 10】



又は

## 【化 1 1】



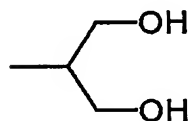
の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である、請求項 25 記載の使用。

【請求項 27】  $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロロカルバゾール環の 1 位又は 2 位及び 10 位又は 11 位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基である、請求項 26 記載の使用。

【請求項 28】 Gが、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$ 及び $X^2$ が、インドロピロロカルバゾール環の 2 位及び 10 位に結合したヒドロキシ基である、請求項 27 記載の使用。

【請求項 29】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、

## 【化 1 2】



の基である、請求項 28 記載の使用。

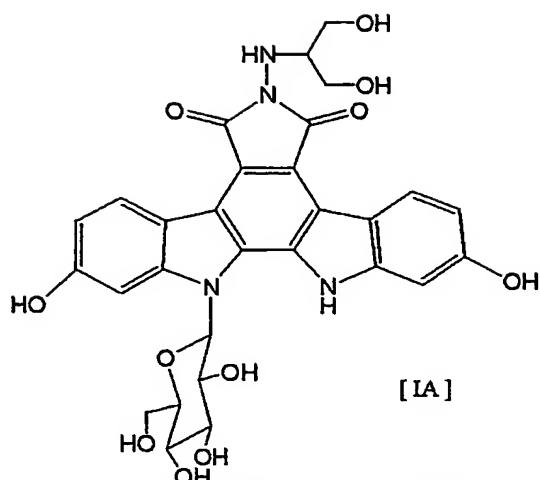
【請求項 30】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す）である、請求項 28 記載の使用。

【請求項 31】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、ピリジン-4-イル基を示す）である、請求項 28 記載の使用。

【請求項 32】  $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す）である、請求項 28 記載の使用。

【請求項 33】 請求項 1 記載の式 I で示される化合物が、式 IA:

【化 13】



で示される化合物である、請求項 24 又は 25 記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、がん細胞の増殖阻害作用を示す効果、特に、相乗効果を示す、インドロピロロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との併用に関する。特に、インドロピロロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤との組み合わせ製剤、インドロピロロカルバゾール誘導体及びその他の抗がん剤を投与することを特徴とする治療方法、並びにがん治療用製剤を調製するためのインドロピロロカルバゾール誘導体及びその他の抗がん剤の使用等に関する。

【0002】

## 【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

種々の医薬品、特に感染症治療薬・高血圧治療薬・高脂血漿治療薬等の開発により、人間の寿命が延びてきた。しかし、寿命が延びたことにより加齢に関連性が高いと考えられる疾病による死亡率が上昇し、先進国のみならず発展途上国においても問題になっている。とりわけ、悪性新生物いわゆるがんによる死亡率が日本および欧米で飛躍的に上昇している。がんの治療法としては、手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法と種々有り、複数の治療法の組み合わせにより延命率も向上している。しかし、がんにおける問題点の一つである他組織への転移

の治療においては、手術あるいは放射線療法では限界があり、化学療法つまり薬物による治療が主に試みられている。

### 【0003】

化学療法に用いられる薬剤は、数多く報告されている。これらの抗がん剤は、大きくシクロホスファミドに代表される抗がん性アルキル化剤； 5-フルオロウラシルに代表される抗がん性代謝拮抗物質； 塩酸ドキソルビシンに代表される抗がん性抗生物質； ビンクリスチン、パクリタキセルに代表される植物由来抗がん剤； シスプラチンに代表されるその他の抗がん剤等に分類されている。ここで、我々は、強い抗がん活性を有する新規インドロピロロカルバゾール誘導体を見出し、かかる一連の化合物について特許出願をしてきた（米国特許第5591842号明細書、米国特許第5668271号明細書、米国特許第5804564号明細書、米国特許第5922860号明細書、国際公開第95/30682号パンフレット、国際公開第96/04293号パンフレット、国際公開第98/07439号パンフレット、欧州特許出願公開公報第0528030号明細書、特開平08-5390号公報など）。

### 【0004】

今までにインドロカルバゾール誘導体であるスタウロスポリン又はその誘導体と、他の抗がん剤との組み合わせ使用については、文献に記載されている（特開平02-108636号公報、国際公開第94/20106号パンフレット、国際公開第2001/04125号パンフレット、特表平08-50012号公報、特表平10-500394号公報など）。しかしながら、スタウロスポリン及びその誘導体は、本願発明に係る式Iで示される化合物と構造的に大きく相違する。また、スタウロスポリン及びその誘導体はプロテインキナーゼC阻害作用を示す一方、本発明に係る式Iで示される化合物はトポイソメラーゼI阻害作用を示す（T. Yoshinari et al., Cancer Research, 55, 1310-1315 (1995)）。さらに、先行技術文献には、本発明に係る式Iで示される化合物と他の抗がん剤の併用に関しては、その開示はされておらず、また、そのような示唆もされていない。

### 【0005】

本発明は、抗がん性インドロカルバゾール誘導体と他の抗がん剤を組み合わせることによって化学療法剤の使用幅の拡大を目指し、単剤よりも優れた抗がん作用、特に相乗効果を目指すものである。

## 【0006】

即ち、本発明は、インドロピロロカルバゾール誘導体とその他抗がん剤とを組み合わせ、抗がん作用を相乗的に増加させる組み合わせ製剤又は合剤を提供することを目的とする。また、本発明は、インドロピロロカルバゾール誘導体とその他抗がん剤との組み合わせ投与することにより、がん患者を治療することを目的とする。さらに、本発明は、がん治療用製剤を調製するために、インドロピロロカルバゾール誘導体及びその他抗がん剤を使用することを目的とする。

## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、先に開示したインドロピロロカルバゾール系の抗がん性化合物と他の抗がん剤との組み合わせについて検討した結果、抗がん作用に関し優れた効果、特に相乗効果を示す組み合わせを見いだした。

## 【0008】

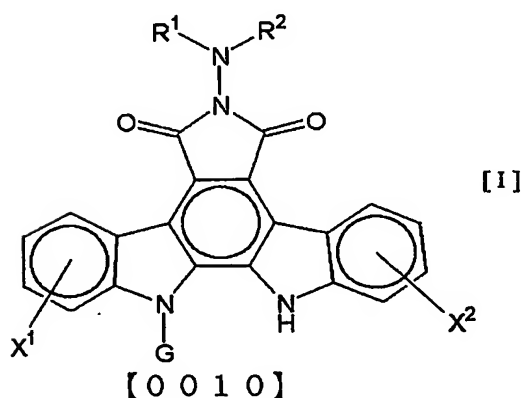
即ち、本発明は、

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I：

## 【0009】

## 【化14】





[式中、

$R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、若しくは複素環基(ここで、該低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、該アリール基、該アラルキル基、及び該複素環基は、カルボキシ基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし5個有していてもよい)、

又は、式： $-Y-R^3$ の基 {ここで、Yは、カルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、そして、 $R^3$ は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基、又は複素環基(ここで、該低級アルキル基、該シクロアルキル基、該シクロアルキル低級アルキル基、該アリール基、該アラルキル基及び該複素環基は、ハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよく、そして、該アミノ基及び該カルバモイル基は、さらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよい) }、

又は、式： $-(CH_2)_m-R^4$ の基 {ここで、 $R^4$ は、ピリジル基、フリル基又はチエニル基(ここで、該ピリジル基、該フリル基、及び該チエニル基は、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルケニル基からなる群から選択される置換基を1個若しくは2個有していてもよい)であり、mは1～3の整数を表す}であるか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、一緒になって、低級アルキリデン基(ここで、該低級アルキリデン基は、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基及びスルホ基からなる群から選択され

る同一若しくは異なる置換基を1ないし4個有していてもよい)を示すか、

或いは、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環基(ここで、該複素環基は、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基を、その環上に有していてもよい)を形成し；

Gは、五炭糖基又は六炭糖基を示し；そして、

$X^1$ 及び $X^2$ は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は低級アルキル基を示す]で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、調節剤、及びその他抗がん剤からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤(ここで、

抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェン マスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、又はニムスチンであり、

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S-1、ゲムシタビン、又はフルダラビンであり、

抗がん性抗生物質は、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクリラルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスチマラマー、又はイダルビシンであり、

植物由来抗がん剤は、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エト

ボシド、ソブゾキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビノレルビンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキザリプラチンであり、

抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、イレッサ又はSU5416であり、

モノクローナル抗体は、IMC-C225又はRhuma b VEGFであり、

インターフェロンは、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\gamma-1a$ 、又はインターフェロン $\gamma-n1$ であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、又はウベニであり、そして、

その他抗がん剤は、ドキシタントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、シタプラチン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、又はトレチノインである。) :

からなる組み合わせ製剤に関する。

【0011】

特に、本発明は、

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、上記の一般式Iで表される化合物(ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。)少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤

並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

5-フルオロウラシル； S-1； ゲムシタピン； ドキソルピシン、エト

ポシド； ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及びRh uMa b VEGFからなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤（ここで、当該製剤が、5-フルオロウラシルを含むときは、さらにロイコボリンを含んでもよく、又は、別個のロイコボリン製剤と組み合わせられてもよい。）：

からなる組み合わせ製剤に関する。

#### 【0012】

また、本発明は、治療上有効量の上記の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項1と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項1と同じである。）からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与することを特徴とするがん治療方法に関する。

#### 【0013】

特に、本発明は、治療上有効量の上記の式Iで示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同義である。）少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を、5-フルオロウラシル； S-1；ゲムシタピン；ドキシソルピシン、エトポシド； ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザリプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及びRh uMa b VEGFからなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩と組み合わせて、投与することを特徴とするがん治療方法（ここで、上記の式Iで示される化合物に、5-フルオロウラシルが組み合わせられるときは、ロイコボリンがさらに組み合わせられて使

用されてもよい。)に関する。

【0014】

さらに、本発明は、がん治療用製剤を調製するための、上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0015】

特に、本発明は、がん治療用製剤を調製するための、上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、請求項 1 と同義である。）少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得るフルオロウラシル； S-1； ゲムシタピン； ドキソルビシン、エトキシド；

ドセタキセル、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及び RhuMa b VEGF からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上又はその薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0016】

また、本発明は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び $X^2$ は、上記と同じである。）少なくとも 1 種以上、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、上記と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも

1 種以上を含むことを特徴とする医薬組成物に関する。

【0017】

特に、本発明は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記の式 I で示される化合物（ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $Y$ 、 $G$ 、 $X^1$ 、及び  $X^2$  は、上記と同じである。）少なくとも 1 種以上、並びに 5-フルオロウラシル； S-1； 塩酸ゲムシタピン； 塩酸ドキソルビシン、エトポシド； ドセタキセル水和物、パクリタキセル； シスプラチン、カルボプラチン、オキザロプラチン； イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン； イレッサ、SU5416； IMC-C225、及び Rhuma b VEGF からなる群から選択される抗がん剤少なくとも 1 種以上を含むことを特徴とする医薬組成物に関する。

【0018】

【発明の実施の形態】

本明細書において用いる「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が 6 個以下、好ましくは 4 個以下であることを意味する。

【0019】

「低級アルキル基」は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分岐状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

【0020】

「低級アルケニル基」は、炭素数 3～6 個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基であり、例えばプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

【0021】

「低級アルキニル基」は、炭素数 3～6 個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基であり、例えばプロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。

【0022】

「シクロアルキル基」は、炭素数 3～6 個のシクロアルキル基であり、例えば

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

#### 【0023】

「シクロアルキル低級アルキル基」は、シクロアルキル及び低級アルキル部分が、それぞれ上記の意味を有する「シクロアルキル」で置換された「低級アルキル基」を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、3-シクロペンチルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、4-シクロペンチルブチル基等が挙げられ、該シクロアルキル低級アルキル基は合計で炭素数4～10個をもつことが好ましい。

#### 【0024】

「アリール基」は、芳香族式は多環式であってもよく、例えばフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基等の炭素数6～12個のアリール基を挙げることができる。

#### 【0025】

「アラルキル基」は、アリール基及び低級アルキル基部分がそれぞれ上記の意味を有する「アリール基」で置換された「低級アルキル基」を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等の炭素数7～15個のアラルキル基を挙げることができる。

#### 【0026】

「複素環基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子よりなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員の複素環基を包含し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、インチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラザニル基、ピリジル

基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基等の芳香族複素環基；例えばジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリニル基、イソチアゾリジニル基、1,2-ジチオラニル基、1,3-ジチオラニル基、1,2-ジチオリル基、1,3-ジチオリル基、ジヒドロチオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1,4-ジチアニル基、1,4-ジチイニル基、1,4-オキサチイニル基、チオモルホリニル基等の非芳香族複素環基等が挙げられる。

## 【0027】

「モノー低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等を例示することができ、そして、「ジー低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ジブチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、ヘキシルメチルアミノ基、エチルヘキシルアミノ基等を例示することができる。

## 【0028】

「アリールアミノ基」は、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の、上記の意味を有するアリール基で置換されたアミノ基を意味する。

## 【0029】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

## 【0030】

「低級アルキリデン基」としては、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、イソブチリデン基、sec-ブチリデン基、ペンチリデン基、イソペンチリデン基、ネオペンチリデン基、ヘキシリデン基等の炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基が挙げられ



る。

#### 【0031】

「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する(低級アルキル)－O－基であり、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1～6個、好ましくは1～4個、さらに好ましくは1若しくは2個、最も好ましくは1個のアルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n－ブトキシ基、イソブトキシ基、sec－ブトキシ基、tert－ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、ヘキソキシ基等が挙げられる。

#### 【0032】

「低級アルコキシカルボニル基」は、低級アルコキシ部分が上記の意味を有する(低級アルコキシ)－CO－基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示することがある。

#### 【0033】

「アラルコキシ基」は、アリアル及び低級アルコキシ部分がそれぞれ前記の意味を有する「アリアル」で置換された「低級アルコキシ基」を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、 $\alpha$ －ナフチルメトキシ基、 $\beta$ －ナフチルメトキシ基、ナフチルエトキシ基、テトラヒドロナフチルメトキシ基等が挙げられる。

#### 【0034】

「保護されていてもよいヒドロキシ基」における保護基の例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の炭素数2～6個のアルカノイル基；ベンゾイル基の如きアロイル基；ベンジル基、4－メトキシベンジル基等の置換もしくは未置換のアラルキル基；アセトニドのようなアセタールを形成する基等が挙げられる。

#### 【0035】

「ヒドロキシ低級アルキル基」は、直鎖状若しくは分岐状の炭素数1～6個、

好ましくは1～4個、さらに好ましくは2～3個のヒドロキシアルキル基を表し、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

## 【0036】

「ヒドロキシ低級アルケニル基」は、直鎖状若しくは分岐状の炭素数2～6個、好ましくは3～4個、さらに好ましくは3個のヒドロキシアルケニル基を表し、例えば、3-ヒドロキシ-1-プロペニル基等が挙げられる。

## 【0037】

mは、1～3の整数を表すが、好ましくは1である。

## 【0038】

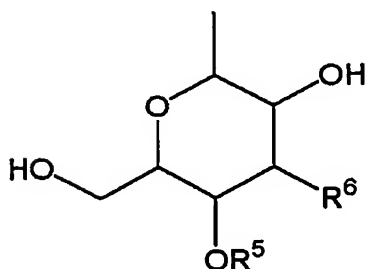
「5炭糖基」及び「6炭糖基」は、この炭糖基の水酸基が、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ基及びアミノ基からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよく、また酸化されていてもよい5炭糖基及び6炭糖基を含み、例えばリボース、アラビノース、キシロース及び2-デオキシリボース等の5炭糖から誘導される基；例えばアロース、グルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、ガラクトサミン、2-デオキシグルコース、4-O-メチルグルコース、ラムノース、グルクロン酸等の6炭糖から誘導される基が挙げられる。好ましくは、β-D-グルコピラノシル基などが挙げられる。

## 【0039】

ここで、上記式Iで示される化合物において、Gは、好ましくは、式：

## 【0040】

## 【化15】

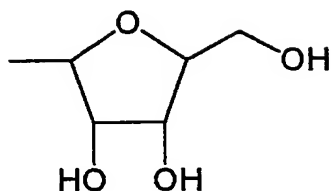


## 【0041】

又は

【0042】

【化16】



【0043】

の基（ここで、 $R^5$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $R^6$ はヒドロキシ基又はアミノ基を示す）である。

また、上記式Iで示される化合物において、 $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロカルバゾール環の1位又は2位及び10位又は11位に結合しており、かつ、それぞれ独立に、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基であることが好ましい。

【0044】

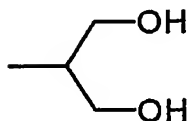
さらに、上記式Iで示される化合物において、Gが、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基であり、かつ、 $X^1$ 及び $X^2$ が、それぞれインドロピロカルバゾール環の2位及び10位に結合したヒドロキシ基であることが好ましい。

【0045】

また、上記式Iで示される化合物において、 $R^1$ が、水素原子であり、かつ、 $R^2$ が、次式：

【0046】

【化17】



【0047】

の基であることが好ましい。

【0048】

また、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$  は、6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル基を示す) であることが好ましい。

【0049】

さらに、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$  は、ピリジン-4-イル基を示す) であることが好ましい。

【0050】

また、上記式 I で示される化合物において、 $R^1$  が、水素原子であり、かつ、 $R^2$  が、 $-\text{CH}_2-\text{R}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$  は、5-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル基を示す) であることが好ましい。

【0051】

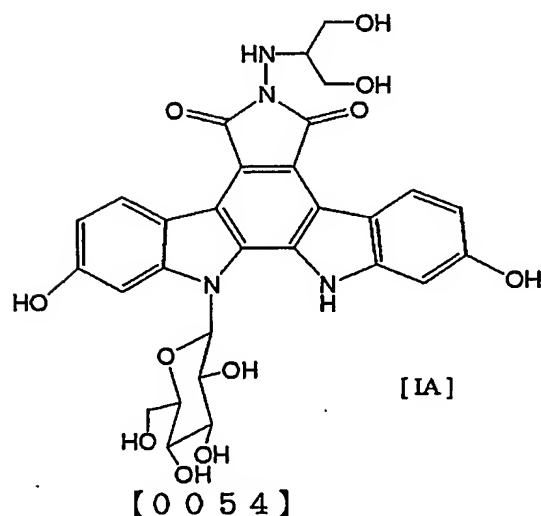
ここで、上記 G、 $\text{X}^1$  及び  $\text{X}^2$ 、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  のそれぞれの好ましい態様を任意に組み合わせる場合もまた好ましい。

【0052】

したがって、請求項 1 記載の式 I で示される化合物が、式 IA:

【0053】

【化 18】



で示される化合物 (以下、この化合物を「化合物 A」という。) であることはさらに好ましい。

## 【0055】

本発明の式 I で示される化合物は、薬学的に許容し得る塩の形で存在することができる。そのような塩としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸又は酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸などの有機酸との付加塩が挙げられる。また、本発明の化合物が酸性の基を含む場合には、該酸性基は、例えばカリウム塩、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；エチルアミン塩、アルギニン塩などの有機塩基との塩の形態で存在することもできる。

## 【0056】

式 I で示される化合物は、公知文献（米国特許第 5591842 号明細書、米国特許第 5668271 号明細書、米国特許第 5804564 号明細書、米国特許第 5922860 号明細書など）に記載の方法又はそれに準じた方法に従って当業者が容易に製造することができる。

## 【0057】

本明細書で用いる「薬学的に許容される担体若しくは希釈剤」という用語は、溶剤〔例えば、水、生理食塩液、アルコール（例えば、エタノール）、グリセリン、植物油など〕；添加剤〔例えば、賦形剤、基剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、矯味剤、芳香剤、緩衝剤、さらに可溶化剤、又は防腐剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、あるいは抗酸化剤〕などを含む。

## 【0058】

本明細書で用いる「がん治療」という用語は、がん患者に対して、抗がん剤を投与することにより、がん細胞の増殖を阻害することを意味する。好ましくは、かかる治療は、がん増殖を後退、即ち、測定可能ながんの大きさを減縮させることができる。さらに好ましくは、かかる治療は、がんを完全に消失させる。

## 【0059】

本明細書で用いる「がん」は、固形がん及び造血器がんである。ここで、固形がんは、例えば、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、肺小細胞がん、肺非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、脾がん、結腸が

ん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などであり、好ましくは、結腸がん、肺小細胞がん、肺非小細胞がん、膀胱がん、頭頸部がん、胃がん、脾がん、肝がん、卵巣がんであり、さらに好ましくは、結腸がん、肺非小細胞がん、頭頸部がんである。一方、造血器がんとしては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などである。

#### 【0060】

また、本明細書で用いる「製剤」という用語は、経口製剤及び非経口製剤を含む。経口製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などであり、一方、非経口製剤としては、例えば、溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の製剤、具体的には、注射剤、点滴剤などであり、好ましくは、静脈内注射剤又は静脈内点滴剤であり、さらに好ましくは静脈内点滴剤である。

#### 【0061】

次に、本明細書で用いる「組み合わせ製剤」という用語は、治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための2個以上の製剤からなるものをいい、それらが、いわゆるキット型の製剤又は医薬組成物になっていてもよい。上述したような、がん治療において用いる2つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤に対して、さらに1個以上の製剤を組み合わせたものも、上記「組み合わせ製剤」に含まれる。

#### 【0062】

上述した2個の別個の製剤に対して、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項1と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤1個以上を、さらに組み合わせることもできる。

この場合、さらに加えられた1個以上の製剤は、上記2つの別個の製剤と、同時に、別個に、又は順次に投与されてもよい。例えば、3つの製剤からなる組み合わせ製剤としては、上記一般式Iで表される化合物を含む製剤、5-フルオロウラシルを含む製剤、及びロイコボリンを含む製剤が挙げられる。

#### 【0063】

ここで、上記の組み合わせ製剤において、2個の別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤であってもよく、好ましくは、注射剤又は点滴剤であってもよく、さらに好ましくは、静脈内点滴剤であってもよい。

#### 【0064】

本発明に係る「製剤」においては、通常、本発明の化合物の治療上の有効量を薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に含んでいてもよい。この製剤化技術は、当該技術分野の当業者にとって技術常識であると考えられ、よく知られている。好ましくは、薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、当業者によく知られている多くの方法で静脈内点滴剤又は注射用に製剤化することができる。

#### 【0065】

さらに、本明細書で用いる「投与」という用語は、本発明に係る組み合わせ製剤を用いる場合、非経口投与及び／又は経口投与を意味し、好ましくは、非経口投与である。即ち、組み合わせ製剤を投与する場合、両方とも非経口投与でもよく、一方が非経口投与でもう一方が経口投与でもよく、また、両方とも経口投与でもよい。好ましくは、組み合わせ製剤の両方が非経口投与される。ここで、「非経口投与」は、例えば、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与などであり、好ましくは、静脈内投与である。また、3個以上の製剤が組み合わせられて投与される場合でも、少なくとも1個の製剤は、非経口投与されてもよく、好ましくは、静脈内投与されてもよく、さらに好ましくは静脈内点滴又は静脈内注射されてもよい。

#### 【0066】

なお、本発明の実施において、式Iで示される化合物は、他の抗がん剤と同時に投与してもよい。また、式Iで示される化合物を投与してから連続して他の抗がん剤を投与してもよいし、他の抗がん剤を投与してから式Iで示される化合物

を連続して投与してもよい。さらに、式 I で示される化合物を投与し、時間をおいて別々に他の抗がん剤を投与してもよいし、他の抗がん剤を投与し、時間をおいて別々に式 I で示される化合物を投与してもよい。かかる投与順序及び投与間隔は、用いられる式 I で示される化合物を含む製剤、及びそれと併用される抗がん剤を含む製剤、治療すべきがん細胞の種類、患者の状態などに応じて、当業者が適宜選択することができる。

#### 【0067】

また、本明細書で用いる「同時に」とは、ほぼ同じ時間に治療に使用することをいい、「別々に」とは、異なった時間に別々に治療に使用することをいい、例えば、1日目に1つの薬剤、2日目にもう1つの薬剤を治療に使用する場合をいう。「順次に」とは、順番に従って使用することをいい、例えば、最初に1つの薬剤を使用し、次いで、決められた時間後に、他の薬剤を治療に使用する場合をいう。

#### 【0068】

本明細書で用いる「抗がん性アルキル化剤」は、抗がん活性を有するアルキル化剤を意味し、ここで、「アルキル化剤」とは、一般に、有機化合物の水素原子をアルキル基で置換するアルキル化反応において、アルキル基を与えるものをいう。「抗がん性アルキル化剤」は、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチンなどであり、好ましくは、シクロホスファミドなどである。

#### 【0069】

本明細書で用いる「抗がん性代謝拮抗物質」は、抗がん活性を有する代謝拮抗物質をいい、ここで、「代謝拮抗物質」とは、広義には、生体にとって重要な代謝物（ビタミン、補酵素、アミノ酸、糖類など）と構造上又は機能上類似しているために、正常な物質代謝を行わなくさせる物質や、電子伝達系を阻害することによって高エネルギー中間体をつくれなくさせる物質を包含する。「抗がん性代謝拮抗物質」は、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル（5-FU）、テガフル、UFT、



ドキシフルリジン、カルモフル（ヘキシルバルバモイル-5-FU）、シタラピン（シトシンアラビノシド）、シタラピンオクフォスファート、エノシタピン（ベヘノイル-アラ-C）、S-1、ゲムシタピン、フルダラピンなどであり、好ましくは、5-FU、S-1、ゲムシタピンなどである。ここで、5-FUは、好ましくはロイコボリンと一緒に使用されることが望ましい。

## 【0070】

本明細書で用いる「抗がん性抗生物質」は、抗がん活性を有する抗生物質をいい、ここで、「抗生物質」とは、微生物によってつくられ、微生物その他の生物細胞の発育その他の機能を阻害する物質を包含する。「抗がん性抗生物質」は、例えば、アクチノマイシンD（ダクチノマイシン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン（ダウノマイシン）、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクラルビシン（アクラシノマイシンA）、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルビシンなどであり、好ましくは、ドキソルビシンである。

## 【0071】

本明細書で用いる「植物由来抗がん剤」は、植物を起源として見いだされた抗がん活性を有する化合物であるか、或いは、その化合物を化学修飾を加えた化合物を包含する。「植物由来抗がん剤」は、例えば、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルピンなどであり、好ましくは、エトポシド、ドセタキセル、及びパクリタキセルである。

## 【0072】

本明細書で用いる「抗がん性カンプトテシン誘導体」は、カンプトテシン自身を含み、構造的にカンプトテシンに関連するがん細胞増殖阻害性化合物を意味する。「抗がん性カンプトテシン誘導体」としては、特に限定されないが、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、9-アミノカンプトテシンなどが挙げられ、好ましくは、カンプトテシン、トポテカン、及びイリノテカンである。

## 【0073】

本明細書で用いる「抗がん性白金配位化合物」は、抗がん活性を有する白金配位化合物をいい、ここで、「白金配位化合物」は、イオンの形態で白金を提供する白金配位化合物を意味する。好ましい白金化合物としては、シスプラチン；シスージアミンジアカ白金（II）ーイオン；クロロ（ジエチレントリアミン）ー白金（II）クロリド；ジクロロ（エチレンジアミン）ー白金（II）；ジアンミン（1，1ーシクロブタンジカルボキシラト）白金（II）（カルボプラチン）；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアンミン（2ーエチルマロナト）ー白金（II）；エチレンジアミンマロナト白金（II）；アクア（1，2ージアミノジシクロヘキサン）スルファト白金（II）；アクア（1，2ージアミノジシクロヘキサン）マロナト白金（II）；（1，2ージアミノシクロヘキサン）マロナト白金（II）；（4ーカルボキシフタラト）（1，2ージアミノシクロヘキサン）白金（II）；（1，2ージアミノシクロヘキサン）ー（イソシトラト）白金（II）；（1，2ージアミノシクロヘキサン）オキサラト白金（II）；オルマプラチン；テトラプラチン；カルボプラチン；及びオキザリプラチンが挙げられる。好ましい白金化合物としては、シスプラチン、即ち、シスージアミンジアカ白金（II）；カルボプラチン；及びオキザリプラチンが挙げられる。シスプラチンは、商業的に入手可能である。また、本明細書で挙げた他の抗がん性白金配位化合物は、公知であり、商業的に入手可能であり、及び／又は、慣用技術によって当業者が製造することができる。

#### 【0074】

「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」とは、抗がん活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤をいい、ここで、「チロシンキナーゼ阻害剤」とは、ATPのγーリン酸基をタンパク質の特定のチロシンのヒドロキシル基に転移する「チロシンキナーゼ」を阻害する化学物質をいう。「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」としては、イレッサ(Iressa) (ZD-1839； N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -7-メトキシ-6- [3- (4-モルホリニル) プロポキシ] -4-キナゾリナミン)、SU5416 (セマキサニブ (Semaxanib)； (3Z)-3- [ (3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル) メチレン] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン) などが挙げられる。

## 【0075】

「モノクローナル抗体」は、単クローン性抗体ともいわれ、単一クローンの抗体産生細胞が産生する抗体をいい、例えば、IMC-C225 (Cetuximab)、RhuMab VEGF (Bevacizumab) などが挙げられる。

## 【0076】

「インターフェロン」とは、抗がん活性を有するインターフェロンをいい、ここで、「インターフェロン」とは、一般に、ウイルス感染に際して、ほとんどすべての動物細胞が生産・分泌する分子量約2万の糖タンパク質であり、ウイルス増殖抑制のみならず、細胞（特に腫瘍細胞）の増殖抑制や、ナチュラルキラー活性の増強をはじめ多様な免疫エフェクター作用があり、サイトカインの1種と位置づけられる。「インターフェロン」としては、例えば、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\alpha$ -2a、インターフェロン $\alpha$ -2b、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\gamma$ -1a、インターフェロン $\gamma$ -n1などが挙げられる。

## 【0077】

「生物学的応答調節剤」とは、バイオロジカル・レスポンス・モディファイヤー (biological response modifier; BRM) であり、一般に、生体のもつ防御機構や組織細胞の生存、増殖、または分化など生物学的反応を調節することによって、腫瘍や感染あるいはその他の疾病に対して、個体に利する方向にもっていくことを目的とする物質や薬剤の総称をいう。「生物学的応答調節剤」としては、例えば、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、ウベニメクスなどが挙げられる。

## 【0078】

「その他抗がん剤」とは、抗がん活性を有する上記のいずれにも属しない抗がん剤をいう。「その他抗がん剤」としては、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ネダプラチン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノインなどが挙げられる。

## 【0079】

上記「抗がん性アルキル化剤」、「抗がん性代謝拮抗物質」、「抗がん性抗生物質」、「植物由来抗がん剤」、「抗がん性白金配位化合物」、「抗がん性カン

プトテシン誘導体」、「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」、「モノクローナル抗体」、「インターフェロン」、「生物学的応答調節剤」、及び「その他抗がん剤」は、いずれも公知であり、商業的に入手可能であり、或いは、それ自体公知の方法ないし周知・慣用的な方法によって当業者が製造することができる。また、SU-5416の製造方法は、例えば、米国特許第5,792,783号明細書に； イレッサの製造方法は、例えば、米国特許第5,770,599号明細書に； IMC-C225の製造方法は、例えば、国際公開WO96/40210号パンフレットに； RhuMa b-VEGFの製造方法は、例えば、国際公開WO94/10202号パンフレットに； オキザリプラチンの製造方法は、例えば、米国特許第5,420,319号明細書、同第5,959,133号明細書に； ゲムシタピンの製造方法は、例えば、米国特許第5,434,254号明細書、同第5,223,608号明細書に； カンプトテシンの製造方法は、米国特許第5,162,532号明細書、同第5,247,089号明細書、同第5,182,082号明細書、同第5,200,524号明細書、同第5,243,111号明細書、同第5,321,140号明細書に； イリノテカンの製造方法は、例えば、米国特許第4,604,463号明細書に； トポテカンの製造方法は、例えば、米国特許第5,734,056号明細書に、それぞれ記載されている。

#### 【0080】

上記の抗がん性アルキル化剤については、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシドは、ナイトロミン（商品名）として三菱ウェルファーマから； シクロホスファミドは、エンドキサン（商品名）として塩野義製薬から； イホスファサミドは、イフォミド（商品名）として塩野義製薬から； メルファランは、アルケラン（商品名）としてグラクソスミスクラインから； ブスルファンは、マブリン（商品名）として武田薬品から； ミトブロニトールは、ミエプロール（商品名）として杏林製薬から； カルボコンは、エスキノン（商品名）として三共から； チオテパは、テスパミン（商品名）として住友製薬から； ラニムスチンは、シメリン（商品名）として三菱ウェルファーマから； 及びニムスチンは、ニダラン（商品名）として三共から、それぞれ市販で入手することが

できる。

#### 【0081】

上記の抗がん性代謝拮抗剤については、例えば、メトトレキサートは、メトトレキサート（商品名）として武田薬品から； 6-メルカプトプリンリボシドは、チオイノシ（商品名）としてアベンティスから； メルカプトプリンは、ロイケリン（商品名）として武田薬品から； 5-フルオロウラシルは、5-FU（商品名）として協和発酵から； テガフルは、フトラフル（商品名）として大鵬薬品から； ドキシフルリジンは、フルツロン（商品名）として日本ロシュから； カルモフルは、ヤマフル（商品名）として山之内製薬から； シタラピンは、シロサイド（商品名）として日本新薬から； シタラピンオクホスファートは、ストラシド（商品名）として日本化薬から； エノシタピンは、サンラピン（商品名）として旭化成から； S-1は、TS-1（商品名）として大鵬薬品から； ゲムシタピンは、米国クベンタス（Qventas）から； 及びフルダラピンは、フルダラ（商品名）として日本シェーリングから、それぞれ市販で入手することができる。

#### 【0082】

上記の抗がん性抗生物質としては、例えば、アクチノマイシンDは、コスメゲン（商品名）として万有製薬から； ドキソルピシンは、アドリアシン（商品名）として協和発酵から； ダウノルピシンは、ダウノマイシン（商品名）として明治製薬から； ネオカルチノスタチンは、ネオカルチノスタチン（商品名）として山之内製薬から； ブレオマイシンは、ブレオ（商品名）として日本化薬から； ペプロマイシンは、ペプロ（商品名）として日本化薬から； マイトマイシンCは、マイトマイシン（商品名）として協和発酵から； アクラルピシンは、アクラシノン（商品名）として山之内製薬から； ピラルピシンは、ピノルピン（商品名）として日本化薬から； エピルピシンは、ファルモルピシン（商品名）としてファルマシアから； ジノスタチンスチマラマーは、スマンクス（商品名）として山之内製薬から； 及びイダルピシンは、イダマイシン（商品名）としてファルマシアから、それぞれ市販で入手することができる。

#### 【0083】

上記の植物由来抗がん剤としては、例えば、ピンクリスチンは、オンコピン（商品名）として塩野義製薬から； ピンブラスチンは、ピンブラスチン（商品名）として杏林製薬から； ピンデシンは、フィルデシン（商品名）として塩野義製薬から； エトポシドは、ラステット（商品名）として日本化薬から； ソブゾキサンは、ペラソリン（商品名）として全薬工業から； ドセタキセルは、タキソテール（商品名）としてアベンテイスから； パクリタキセルは、タキソール（商品名）としてブリストルから； 及びビノレルピンは、ナベルピン（商品名）として協和発酵から、それぞれ市販で入手することができる。

## 【0084】

上記の抗がん性白金配位化合物としては、例えば、シスプラチンは、ランダ（商品名）として日本化薬から； カルボプラチンはパラプラチン（商品名）としてブリストルから； オキザリプラチンは、米国デシンス（Desynth S. A.）から、それぞれ市販で入手することができる。

## 【0085】

上記の抗がん性カンプトテシン誘導体としては、例えば、カンプト（商品名）としてヤクルトから； トポテカンは、米国クワンタス（Quantas）から； カンプトテシンは、米国アルドリッチケミカルなどから、それぞれ市販で入手することができる。

## 【0086】

上記のインターフェロンとしては、例えば、インターフェロン $\alpha$ は、スミフェロン（商品名）として住友製薬から； インターフェロン $\alpha-2a$ は、カンフェロン-A（商品名）として武田薬品から； インターフェロン $\alpha-2b$ は、イントロンA（商品名）としてシェリングプラウから； インターフェロン $\beta$ は、IFN $\beta$ （商品名）として持田製薬から； インターフェロン $\gamma-1a$ は、イムノマックス- $\gamma$ （商品名）として塩野義製薬から； 及びインターフェロン $\gamma-n1$ は、オガンマ（商品名）として大塚製薬から、それぞれ市販で入手することができる。

## 【0087】

上記の生物学的応答調節剤としては、例えば、クレスチンは、クレスチン（商

品名)として三共から； レンチナンは、レンチナン(商品名)としてアベンテイスから； シゾフィランは、ソニフィラン(商品名)として科研製薬から； ピシバニールは、ピシバニール(商品名)として中外製薬から； 及びウベニメクスは、ベスタチン(商品名)として日本化薬から、それぞれ市販で入手することができる。

## 【0088】

上記のその他抗がん剤としては、例えば、ミトキサントロンは、ノバントロン(商品名)として日本ワイスレダリーから； L-アスパラギナーゼは、ロイナーゼ(商品名)として協和発酵から； プロカルバジン、ナツラン(商品名)として日本ロシュから； ダカルバジン、ダカルバジン(商品名)として協和発酵から； ネダプラチンは、アクプラ(商品名)として塩野義製薬から； ヒドロキシカルバミドは、ハイドレア(商品名)としてブリistolから； ペントスタチンは、コフォリン(商品名)として化学及び血清療法研究所から； 及びトレチノインは、ベサノイド(日本ロシュ)から、それぞれ市販で入手することができる。

## 【0089】

本発明に係る方法において、好ましい治療単位は、上記式Iで示される化合物の投与形態、使用される式Iで示される化合物の種類、使用される式Iで示される化合物の剤型； 併用される他の抗がん剤の種類、投与形態、剤型など； 及び治療されるがん細胞、患者の状態などによって変化してもよい。所定の条件において最適な治療は、慣用の治療決定単位を基にして、及び／又は、本明細書を考慮して、当業者が決定することができる。

## 【0090】

本発明に係る方法において、式Iで示される化合物の治療単位は、具体的に言う、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位、病気の軽重、患者の年齢、医師の診断、がんの種類等によって変えることができるが、一応の目安として、例えば、1日当たりの成人1人当りの投与量は、経口投与の場合、例えば、1ないし500mgの範囲内とすることができる。また非経口投与、好ましくは静脈内投与、さらに好ましくは点滴静注の

場合、例えば、1日当たり1ないし100 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、好ましくは10ないし15 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）、さらに好ましくは13 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）の範囲内とすることができる。ここで、点滴静注の場合、例えば、1～4時間、好ましくは2～3時間、さらに好ましくは2時間連続して投与してもよい。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、例えば、1日1回ないし5回、好ましくは1日1～2回、さらに好ましくは1日1回である。また、隔日投与、隔々日投与などの間けつ投与等の投与方法でも用いることができる。経口投与の場合の治療の休薬期間は、例えば、1～6週間、好ましくは、2～4週間、さらに好ましくは3～4週間である。

## 【0091】

また、式Iで示される化合物と併用される他の抗がん剤の治療単位は、特に限定されないが、公知文献などにより当業者が必要に応じて決定することができる。例えば、以下に示す通りである。

## 【0092】

5-フルオロウラシル（5-FU）の治療単位は、経口投与の場合、例えば、1日200～300 mgを1～3回に連日投与し、注射剤の場合は、例えば、1日5～15 mg/kgを最初の5日間連日1日1回静注又は点滴静注し、以後、5～7.5 mg/kgを隔日に1日1回静注又は点滴静注する（投与量は、適宜増減してもよい）。

## 【0093】

S-1（テガフル・ギメスタット・オスタットカリウム）の治療単位は、例えば、初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。体表面積当たりの初回基準量（テガフル相当量）は、1.25 m<sup>2</sup>未満：40 mg/回、1.25 m<sup>2</sup>以上～1.5 m<sup>2</sup>未満：50 mg/回、1.5 m<sup>2</sup>以上：60 mg/回であり、患者の状態により適宜増減する。

## 【0094】

ゲムシタピンの治療単位は、例えば、ゲムシタピンとして1回1 g/m<sup>2</sup>を3



0分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

## 【0095】

ドキソルピシン（例えば、塩酸ドキソルピシン）の治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回10mg（0.2mg/kg）（力価）で4～6日間連続静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬し、これを1クールとし、2～3クール繰り返す。ここで、総投与量は、500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下が好ましく、その範囲内で適宜増減してもよい。

## 【0096】

エトポシドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日60～100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）で5日間連続投与し、3週間休薬する（投与量は、適宜増減してもよい）。これを1クールとして繰り返す。一方、経口投与の場合は、例えば、1日175～200mgを5日間連続投与し、3週間休薬する（投与量は、適宜増減してもよい）。これを1クールとして繰り返す。

## 【0097】

ドセタキセル（ドセタキセル水和物）の治療単位は、例えば、1日1回、ドセタキセルとして60mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する（投与量は、適宜増減することができる）。

## 【0098】

パクリタキセルの治療単位は、例えば、1日1回210mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、繰り返す。投与量は適宜増減することができる。

## 【0099】

シスプラチンの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回50～70mg/m<sup>2</sup>（体表面積）で投与し、3週間以上休薬する（投与量は、適宜増減してもよい）。これを1クールとして繰り返す。

## 【0100】

カルボプラチンの治療単位は、例えば、1日1回300～400mg/m<sup>2</sup>を

30分以上かけて点滴静注し、少なくとも4週間休薬する（投与量は適宜増減してもよい）。これを1クールとして繰り返す。

【0101】

オキザリプラチンの治療単位は、1日1回85 mg/m<sup>2</sup>を静注し、2週間休薬し、これを1クールとして繰り返す。

【0102】

イリノテカン（例えば、塩酸イリノテカン）の治療単位は、例えば、1日1回100 mg/m<sup>2</sup>、1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。

【0103】

トポテカンの治療単位は、例えば、1日1回1.5 mg/m<sup>2</sup>を5日間点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。

【0104】

シクロホスファミドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回100 mg連日静注し、患者が耐えられる場合は1日200 mgに増量して、1週間総量で3000～8000 mg投与するが、適宜増減してもよい。必要に応じて筋肉内、胸腔内、又は腫瘍内に注射又は注入してもよい。一方、経口投与の場合は、例えば、1日100～200 mgで投与する。

【0105】

イレッサの治療単位は、例えば、1日1回250 mgを経口投与する。

【0106】

SU5416の治療単位は、例えば、60分かけて145 mg/m<sup>2</sup>を週2回点滴静注し、4週間投与する。これを1コースとして繰り返す。

【0107】

IMC-C225の治療単位は、例えば、第1日目に400 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、その後250 mg/m<sup>2</sup>を毎週点滴静注する。

【0108】

Rh uMa b VEGFの治療単位は、例えば、3 mg/kgを毎週点滴静注する。

## 【0109】

5-FUとロイコボリンを組み合わせた場合の治療単位は、例えば、第1日目から第5日目に5-FU  $425 \text{ mg/m}^2$ 、ロイコボリン  $200 \text{ mg/m}^2$ を点滴静注し、これを4週間間隔で繰り返す。

## 【0110】

本発明に係る組み合わせ製剤中の各製剤は、各種の形態を選択することができ、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口製剤、或いは、例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口製剤、坐剤、軟膏剤等が挙げられる。

## 【0111】

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な担体（添加物）を使用して製造することもできる。そのような担体（添加物）としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類；例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の穀類；例えばステアリン酸等の脂肪酸；例えばメタケイ酸アルミン酸、若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩；例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子；例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類；例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体；その他、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

## 【0112】

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には、製剤全体の重量を基準として、例えば、式Iで示される化合物0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～60重量%、特に好ましくは5～40重量%の有効成分を含んでいてもよい。

## 【0113】

液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植

物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤、点滴剤（静脈内輸液）等の形態として製造される。

【0114】

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射の形で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

【0115】

これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま或いは適当な担体（添加物）を加えたものを用时溶解する形態もととり得る。これらの注射液は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.1～10重量%、好ましくは0.1～5重量%の有効成分を含むことができる。

【0116】

また、経口投与可能な懸濁剤、シロップ剤等の液剤は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

【0117】

本発明に係る組み合わせ製剤中のそれぞれの製剤はまた、常法或いは慣用技術に従っても、当業者が容易に製造することができる。例えば、式Iで示される化合物と併用される他の抗がん剤を含む製剤は、それが経口製剤の場合、例えば、該抗がん剤適量と、乳糖適量を混合し、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルに詰めることにより製造することができる。一方、該抗がん剤を含む製剤が注射剤の場合は、例えば、該抗がん剤適量を0.9%生理食塩水適量と混合し、この混合物を注射用バイアルに詰めることにより製造することができる。

【0118】

また、本発明に係る上記式Iで示される化合物と他の抗がん剤を含む合剤の場合にも、常法或いは慣用技術に従って、当業者が容易に製造することができる。

【0119】

以下、本発明をさらに説明するために実施例を挙げるが、これは本発明を制限するものではない。

## 【 0 1 2 0 】

## 【実施例】

まず、本発明に係る組み合わせ製剤中の、式 I で示される化合物を含む製剤の製剤例を述べる。なお、本発明に係る組み合わせ製剤中の式 I で示される化合物を含む製剤以外の製剤は、市販により入手することができるか、或いは、公知文献等や慣用技術も用いて当業者が容易に製造することができる。

## 【 0 1 2 1 】

## 製剤例 1

式 I A で示される化合物（化合物 A）を含む注射用製剤の調製 1：

注射用蒸留水 5 5 L を 6 0 ～ 6 5 ℃ に加温し、日本薬局方グルコース 6 k g を加え、攪拌して溶解する。加温した注射用蒸留水を適量加えて 6 0 L とし、これに化合物 A 1 8 g を加え、攪拌して 2 時間以内に溶解する。ここで、冷却した注射用蒸留水 5 8 L を加え、攪拌して混合する。室温まで冷却した後、注射用蒸留水を加えて 1 2 0 L とする。得られた溶液を 0. 2 2 ミクロンフィルターを介して除菌濾過した後、1 バックあたり 2 5 5 ～ 2 6 5 m L となるように滅菌済みのプラスチックバッグに充填し、密封する。

## 【 0 1 2 2 】

## 製剤例 2

式 I A で示される化合物（化合物 A）を含む注射用製剤の調製 2：

注射用蒸留水 4. 8 k g に日本薬局方無水クエン酸 5 6. 7 g および日本薬局方クエン酸ナトリウム 6 0. 3 g を加え、攪拌して溶解した後、あらかじめ日本薬局方水酸化ナトリウムを注射用蒸留水に溶かして調製した 1 規定水酸化ナトリウム水溶液または日本薬局方塩酸を注射用蒸留水に溶かして調製した 1 規定塩酸を加え、p H 4 に調整する。ここで、日本薬局方プロピレングリコール 5 k g を加え、攪拌して混合する。これに化合物 A を 5 0 g 加え、攪拌して溶解した後、注射用蒸留水を加えて全量を 1 0 k g にする。得られた溶液を 0. 2 2 ミクロンフィルターを介して除菌濾過した後、1 バイアルあたり 4 m L となるようにそれ

ぞれ滅菌済のガラスバイアルに充填する。滅菌済みのストッパーとアルミニウム製のキャップで密閉した後、バイアルを高圧蒸気滅菌により最終滅菌する。投与の際には、この溶液をバイアルから抜き取り、250 mLから500 mLの輸液、例えば5%グルコースに希釈して用いる。

## 【0123】

## 製剤例3

式IAで示される化合物（化合物A）を含む経口製剤の調製：

高速攪拌造粒機にて、乳糖4500g、結晶セルロース3950g、ヒドロキシプロピルセルロース200g、クロスカルメロースナトリウム300g、化合物A1000gを攪拌して混合する。精製水2000gを添加し、攪拌して造粒する。流動層乾燥機にて乾燥した後、コーミルにて整粒する。得られた顆粒とステアリン酸マグネシウム50gをV型混合機にて混合し、滑沢化する。打錠機にて圧縮成形し、200mgの錠剤とする。

## 【0124】

## 実施例1

細胞を用いた薬剤併用効果

## a) 試薬

牛胎児血清（FCS）はモルゲート社から、DMEM培地は旭テクノグラス社から入手した。化合物A（上記式IAで示される化合物）は、大久保らの方法（M. Ohkubo et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 9, 3307-3312 (1999)）により合成した。シスプラチン（CCDP、ランダ注）は日本化薬より、カンプトテシン（CPT）はシグマ社より、アドリアマイシン（ADM、アドリアシン）は協和発酵より、ビンクリスチン（VCR、オンコピン）は塩野義より各々入手した。

## 【0125】

## b) 細胞

HCT116ヒト大腸がん細胞、SCC-25ヒト舌がん細胞、A427ヒト非小細胞肺がん細胞、J82ヒト膀胱がん細胞は、アメリカン タイプ カルチャ コレクション（American Type Culture Colle

ction; ATCC) より入手した。

【0126】

c) 効果判定法

細胞を10% FCS 添加 DMEM 培地に懸濁し、1穴あたり1000個/50マイクロリットルの細胞懸濁液を96穴プラスチックプレートに分注した。37℃、5% CO<sub>2</sub>-95% 空気中で1晩培養した。各薬剤をジメチルスルホキシドあるいは適当な溶媒にて段階希釈し、単剤あるいは2剤をあらかじめ細胞を播いておいたプレートに50マイクロリットルずつ分注した。さらに3日間、37℃、5% CO<sub>2</sub>-95% 空気中で培養する。培養後細胞の増殖は WST-8 法 (H. Tominaga, et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)) により測定した。ここで、WST-8 法とは、各穴に10マイクロリットルの WST-8 試薬溶液を加え、1~6時間37℃で培養を続けてから、プレートを攪拌後、生成されたフォルマザンの量を比色法にて測定し、薬剤の阻害率を求める方法である。

【0127】

2つの薬剤の相互作用はイソボログラム (Isobologram) 法 (G. Steel and M. Peckham, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5, 85-91 (1979)) を用い、併用効果の判定を行った。ここで、イソボログラム法に従って、まず、各々の薬剤の50%増殖阻止濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め、細胞生残率および相対濃度 (IC<sub>50</sub>を1.0とした場合の薬剤濃度) を用い、グラフを作製した。次に、各々の薬剤から得られたグラフを用い、併用した薬剤が作用機作の異なる組み合わせの場合 (モード1) と、同様の作用機作を持つ場合 (モード2) を仮定し、2本のラインを作製した (図1参照)。この2本のラインに挟まれた区域に実際に2薬剤を併用した場合の細胞増殖阻害率を示した点が存在する場合は相加作用、2本のラインで囲まれた区域より下の場合は相乗作用、上の場合は拮抗作用と判定した。以下に、効果判定について記述する。

【0128】

【表 1】

化合物Aと他の抗がん剤との併用効果

| 細胞種    | CDDP | CPT | ADM |
|--------|------|-----|-----|
| HCT116 | S    | S   | —   |
| SCC-25 | S    | S   | —   |
| A427   | S    | S   | —   |
| J82    | S    | S   | S   |

S : 相乗作用、CDDP : シスプラチン、CPT : カンプトテシン、

ADM : アドリアマイシン

【0129】

## 実施例 2

動物を用いた薬剤併用効果

## a) マウスおよびがん細胞

4 ないし 5 週令の雌 C D F 1 マウスは日本チャールスリバー社より入手した。

P 3 8 8 マウス白血病細胞は国立がんセンターより入手した。

【0130】

## b) 試薬

化合物A、シスプラチン、エトポシド、及びアドリアマイシンについては実施例 1 と同様である。

【0131】

## c) 効果判定法

P 3 8 8 マウス白血病細胞をマウス 1 匹あたり 1 0 0 万個を腹腔内に移植した (D a y 0)。翌日 (D a y 1) に単剤あるいは 2 剤を腹腔内投与した。薬剤非処置対照群および薬剤処置群ともに延命日数を観察した。実験終了時 (D a y 30) に生残し、腹水貯留の認められなかったマウスは、完全治癒とし、生存日数を 60 日として計算した。延命率 (I L S %, I n c r e a s e d L i f e S p a n) は以下の式により求めた。

$$I L S \% = \left( \left( \text{薬剤処置群の延命日数} \right) / \left( \text{薬剤非対照群の延命日数} \right) - 1 \right) \times 100$$

併用効果 (C I, C o m b i n a t i o n I n d e x) は各々単剤の延命率および併用処置での延命率から、内田らの方法 (内田 他、がんと化学療法、2



5, 75-78 (1998)) により以下の式で求めた。

【0132】

$CI = \text{併用処置の ILS\%} / (\text{J-107088 単剤での ILS\%} + \text{他剤単剤での ILS\%})$

CI により以下のように 2 剤の併用効果を判定した。

$CI > 1$  : 相乗効果、 $CI = 1$  : 相加効果、 $CI < 1$  : 拮抗作用

【0133】

【表 2】

化合物 A と他の抗がん剤との併用効果

| 第1薬剤   | 投与量<br>(mg/kg) | 第2薬剤  | 投与量<br>(mg/kg) | 延命日数<br>(平均±<br>標準偏差) | 延命率<br>(ILS%) | CI   |
|--------|----------------|-------|----------------|-----------------------|---------------|------|
| コントロール | -              | -     | -              | 11.5±1.0              | 0             | -    |
| 化合物A   | 75             | -     | -              | 18.0±1.2              | 57            | -    |
| -      | -              | CDDP  | 1.67           | 25.4±19.6             | 121           | -    |
| -      | -              | ADM   | 1.5            | 19.0±1.9              | 65            | -    |
| -      | -              | VP-16 | 7.5            | 17.4±4.1              | 51            | -    |
| 化合物A   | 75             | CDDP  | 1.67           | 39.6±18.6             | 244           | 1.38 |
| 化合物A   | 75             | ADM   | 1.5            | 35.6±22.3             | 210           | 1.72 |
| 化合物A   | 75             | VP-16 | 7.5            | 52.8±16.1             | 359           | 3.33 |

### 実施例 3

#### 薬剤併用による毒性低減効果

##### a) マウス及びがん細胞

4 ないし 5 週令の雌 CDF1 マウス及び P388 マウス白血病細胞については、実施例 2 と同様である。

【0134】

##### b) 試薬

化合物 A 及びアドリアマイシンについては、実施例 1 と同様である。

【0135】

##### c) 効果判定法

P388 マウス白血病細胞をマウス 1 匹あたり 100 万個を腹腔内に移植した

(Day 0)。翌日 (Day 1) に単剤あるいは2剤を腹腔内投与した。薬剤非処置対照群および薬剤処置群ともに延命日数を観察した。実験終了時 (Day 30) に生残し、腹水貯留の認められなかったマウスを、完全治癒とし、生存日数を60日として計算した。延命率 (ILS%, Increased Life Span) は実施例2と同様に求めた。

## 【0136】

また、化合物A単独、ADM単独、或いは化合物A及びADM併用において同程度のILS%を示す投与量を求めた。この投与量をマウス腹腔内に1日1回、5日間連続投与した後、動物の生死を観察し、毒性の低減効果を判定した。また、毒性の指標として、投与前の体重と投与終了翌日の体重の変化も記録した。

## 【0137】

【表3】

化合物AとADMとの併用効果

| 第1薬剤   | 投与量<br>(mg/kg) | 第2薬剤 | 投与量<br>(mg/kg) | 延命率<br>(ILS%) |
|--------|----------------|------|----------------|---------------|
| コントロール | -              | -    | -              | 0             |
| 化合物A   | 25             | -    | -              | 79            |
| -      | -              | ADM  | 1.5            | 92            |
| 化合物A   | 5              | ADM  | 0.3            | 83            |

## 【0138】

【表4】

化合物AとADMとの併用による毒性低減効果

| 第1薬剤   | 投与量<br>(mg/kg) | 第2薬剤 | 投与量<br>(mg/kg) | 死亡動物数<br>/1群動物数 | 体重変化<br>(g) |
|--------|----------------|------|----------------|-----------------|-------------|
| コントロール | -              | -    | -              | 0/4             | +0.8        |
| 化合物A   | 25             | -    | -              | 4/4             | -           |
| -      | -              | ADM  | 1.5            | 0/4             | +0.1        |
| 化合物A   | 5              | ADM  | 0.3            | 0/4             | +0.3        |

## 【0139】

## 【発明の効果】

式Iで示される化合物 (特に、化合物A) と他の抗がん剤 (例えば、シスプラチ

ン、エトポシド、アドリアマイシンなど）は、インビトロ又はインビボで相乗的抗がん活性を示した。また、これらの薬剤を併用投与することにより、個々の薬剤量を大きく減少することができた（例えば、化合物Aとアドリアマイシンの併用など）。従って、式Iで示される化合物（特に、化合物A）と他の薬剤との使用の幅が広がることが期待される。即ち、式Iで示される化合物（特に、上記化合物A）が他の薬剤と相乗作用を示す場合には、式Iで示される化合物（特に、上記化合物A）の投与量が、単独で投与される場合よりも少なく済み、これにより、副作用の軽減がはかられるという副次的なメリットも示された。

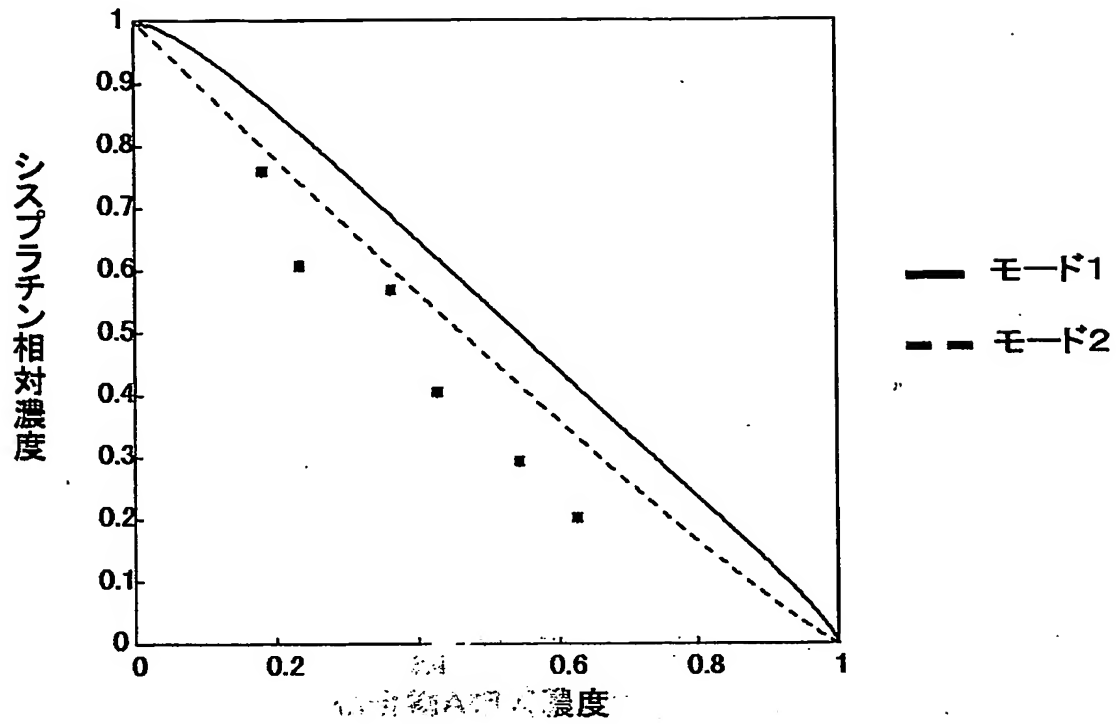
【図面の簡単な説明】

【図1】

化合物Aとシスプラチンの相乗的な併用効果を示す図である。

【書類名】 図面

【図1】



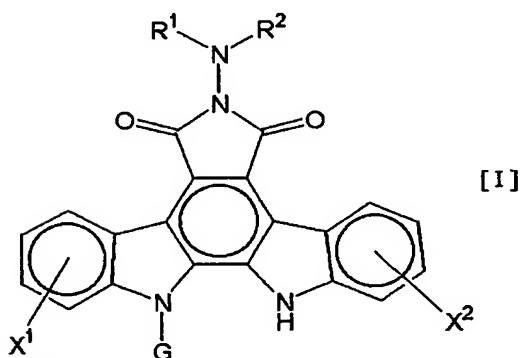
【書類名】 要約書

【要約】

本発明は、がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤：

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、一般式 I：

【化 1】



【式中、

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基などを示し、G は、  
[ ] を示し；  $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原  
子などを示す] で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得  
る塩を含む製剤、並びに

\* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤などの製剤、からなる組み合わせ製剤（なお、上記式 I で表される化合物少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤と、2個以上の他の抗がん剤が組み合わせられてもよい。）、及びこれらの製剤を組み合わせ投与することを特徴とするがん治療方法などに関する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

|         |               |
|---------|---------------|
| 特許出願の番号 | 特願2002-084677 |
| 受付番号    | 50200419045   |
| 書類名     | 特許願           |
| 担当官     | 第五担当上席 0094   |
| 作成日     | 平成14年 3月27日   |

<認定情報・付加情報>

|       |             |
|-------|-------------|
| 【提出日】 | 平成14年 3月26日 |
|-------|-------------|

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005072]

1. 変更年月日 1990年 8月 7日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

氏 名 萬有製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**